

Tamara Coya Alonso <sup>1</sup> \*   
María del Carmen Rossignoli Otero <sup>2</sup>   
Manuel José Couce Sánchez <sup>2</sup>   
Lucía Pérez Suárez <sup>2</sup>   
Elena Martín Gil <sup>2</sup>   
Paula García Vázquez <sup>2</sup>   
Santiago Enrique Gómez Mañas <sup>1</sup>   
Elisa Seijo Zazo <sup>2</sup> 

1 Hospital Vital Alvarez Buylla (HVAB) – Mieres, Asturias, España.

2 Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) – Oviedo, Asturias, España.

\* AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Tamara Coya Alonso  
Correo: [tamara.coya@sespa.es](mailto:tamara.coya@sespa.es)

*Autismo y STK39: a propósito de un caso clínico*

*Autism and STK39: A case report*

## RESUMEN

STK39 es un gen que codifica para la serina/ treonina quinasa, localizado en el cromosoma 2q24.3. Conocido también por sus homólogos SPAK/PASK/STE20-SPS1, se encuentra abundantemente expresado en el cerebro con funciones en la diferenciación celular, la transformación y proliferación celular. En la literatura se han encontrado diversos artículos donde se muestra una asociación de dicho gen con neoplasias renales y hepáticas fundamentalmente. Usando los términos autismo, genética, STK39 y psicosis, se ha realizado una búsqueda en los periodos comprendidos desde 2018 a 2023 en PubMed. El caso clínico relatado a continuación versa sobre unas hermanas mellizas, portadoras de dicho gen, con el diagnóstico de trastorno del espectro del autismo (TEA) y discapacidad intelectual, así como comorbilidad orgánica para ambas. En una de ellas, tal y como se presenta, se desarrolla un episodio psicótico a los 12 años de edad. A pesar de que el gen STK39 no está descrito como uno de los genes más frecuentemente responsable de la expresión de TEA, un estudio en la literatura apoya que el STK39 sería un nuevo gen candidato para el TEA.

**Palabras clave:** trastorno del espectro autista, trastorno del neurodesarrollo, STK39, psicótico, caso clínico.

## ABSTRACT

STK39 is a serine/threonine kinase encoding gene, located on chromosome 2q24.3. It is also known by its homologous genes SPAK/PASK/STE20-SPS1. It is abundantly expressed in the brain with functions in cell differentiation, transformation and proliferation. In the literature found at the time of the bibliographic search for the investigation of the clinical case, several articles have been found showing an association of this gene with renal and hepatic neoplasms, fundamentally. Using the terms autism, genetics, STK39 and psychosis, a search was carried out in the periods from 2018 to 2023 in PubMed. The clinical case reported concerns two twin sisters, carriers of this gene and with the present diagnosis of autism spectrum disorder (ASD) and intellectual disability, along with organic comorbidity in both. In one of them, as presented, a psychotic episode develops at 12 years of age. STK39 is not among the most commonly described genes for ASD, but one study in the literature supports that STK39 would be a new candidate gene for autism.

**Keywords:** autism spectrum disorder, neurodevelopmental disorder, STK39, psychotic, case report.

## INTRODUCCIÓN

STK39 es un gen que codifica para la serina/treonina quinasa, localizado en el cromosoma 2q24.3. Conocido también por sus homólogos SPAK/PASK/STE20-SPS1. Se encuentra abundantemente expresado en el cerebro con funciones en la diferenciación celular, la transformación y proliferación celular. En la literatura se han encontrado diversos artículos donde se muestra una asociación de dicho gen con neoplasias renales y hepáticas fundamentalmente (1,2,3).

## DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO, O DESARROLLO DEL COMENTARIO

A continuación, se presenta el caso clínico de una paciente de 12 años, diagnosticada de Trastorno del espectro del autismo (TEA) y discapacidad intelectual. Portadora heterocigota del gen PASK (STK39) asociado a TEA, y comorbilidad orgánica (alteraciones neurológicas y cardíacas), al igual que su hermana melliza. En un contexto de diversas dificultades vitales acontecidas en el tiempo, la paciente desarrolla un brote psicótico, motivo por el que precisó su hospitalización en la unidad de infanto-juvenil. Existen escasas referencias bibliográficas al respecto.

La paciente vive en una zona urbana con su madre. Sus padres están separados desde apenas el nacimiento de la misma. Tiene la custodia su madre. Mantiene contacto y visitas habituales establecidas con su padre. Tiene una hermana melliza, con idénticos diagnósticos mencionados previamente, con la que convive y otras dos hermanas mayores independizadas. No hay otros antecedentes familiares psiquiátricos diagnosticados.

Se encuentra escolarizada en 6º curso de educación primaria con adaptación, alumna con necesidades educativas especiales, recibiendo los apoyos psicopedagógicos pertinentes, aunque actualmente no asiste al mismo por aumento de vivencias de estrés escolar (tanto académico como relacional).

Como antecedentes somáticos, no presenta alergias, tiene asma bronquial y está intervenida de adenoides. En la historia evolutiva se encuentran factores de riesgo perinatales: embarazo de riesgo, dificultades en el nacimiento (cesárea), prematuridad

(32 semanas), bajo peso al nacer (aproximadamente 1500g), inmadurez pulmonar, y un mes en incubadora, así como escaso contacto físico en las primeras semanas tras el nacimiento.

Los padres refieren que siempre observaron un desarrollo más lento en ambas hermanas comparándolo con el de sus hermanas mayores. A nivel de hitos del desarrollo, ambas han manifestado un retraso en la adquisición de hitos motores (retraso en caminar, comer, continencia de esfínteres...) y lenguaje, asociado a dificultades de relación con el entorno. Por ello, la paciente fue valorada por neuropediatría y neurocirugía, realizando análisis genéticos, resonancia cerebral, estudios neurofisiológicos que incluyeron: electroencefalograma así como potenciales evocados. Siendo todos normales, salvo hallazgos de variantes anatómicas en resonancia, que se adjunta.

*“RM: Hipoplasia de la región anterior de la hoz cerebral, con interdigitación de las circunvoluciones frontales. Además, se observa discreta hipoplasia del rostrum del cuerpo calloso. Múltiples quistes aracnoideos epidurales, siendo el mayor de tamaño de 15 mm, en el agujero de conjunción derecho de T8. Sin efecto masa aparente.”*

Inició seguimiento en salud mental tras ser derivada por su pediatra de atención primaria para valoración por sospecha de detención del desarrollo a los cuatro años de edad (2014).

Actualmente mantiene un seguimiento en centro de salud mental infanto-juvenil desde 2014 con diagnóstico de Trastorno del Espectro del Autismo con Trastorno del Desarrollo Intelectual con alteración funcional del lenguaje (6 A02.3-CIE-11). Según anterior clasificación: trastorno desarrollo psicológico no especificado (F89-CIE-10). También recibió el diagnóstico de trastorno de vinculación de la infancia reactivo asociado (F94.1-CIE-10).

Los hallazgos más significativos de la exploración psicopatológica inicial fueron:

- Contacto afectivo poco selectivo o discriminado. Era capaz de establecer relación con adultos rápidamente, aunque en un primer momento podía mostrarse callada, inhibida y huidiza en la mirada. Superado el primer momento se mostraba más receptiva y podía iniciar una interacción más normalizada, por medio del juego y en ocasiones a nivel verbal.

- Desorganización mental y conductual, con tendencia ocasional al aislamiento y ciertas dificultades para la distinción fantasía-realidad.
- Pobreza en la utilización del lenguaje formal.
- Capacidad limitada de simbolización en relación a su edad y nivel de desarrollo.
- Dificultades para una regulación emocional adecuada.
- Extrema selectividad y restricción en la alimentación.
- Déficit en cognición social. No tenía adquiridas todas las claves sociales propias de su edad. Buscaba el contacto con iguales, que con frecuencia podía resultar inadecuado.
- Hiperactividad motora e impulsividad significativas.

La paciente fue atendida en el programa de terapia intensiva para trastornos mentales graves en la infancia y adolescencia en el centro de salud mental infantil, mediante psicoterapia individual y familiar con periodicidad semanal. Se realizaron también, coordinaciones periódicas con el centro escolar.

La evolución de la misma, tras la intervención, había sido positiva, habiendo aumentado la flexibilidad y la distinción entre realidad y ficción. Presentaba una mayor organización mental y conductual general, así como mejoría a la hora de asumir normas, aun siendo aspectos deficitarios. Se observó la presencia de déficit cognitivo general e importante retraso y desfase académico asociado.

Pasados unos años y coincidiendo con diversos acontecimientos vitales, como fueron la pandemia COVID-19, su etapa post-COVID, aumento progresivo de las dificultades relacionales, dificultades académicas, fallecimiento de su abuelo y finalmente el fallecimiento de su tío, de forma presenciada, y con el que mantenía un contacto muy cercano seis meses antes, la paciente comienza a manifestar un progresivo y significativo aumento de desorganización mental y conductual, con aparición de miedos intensos y alteraciones en el pensamiento, dificultades para distinguir realidad de ficción y alteraciones sensorio-perceptivas de tipo alucinaciones auditivas. Evolucionando paulatinamente y de forma insidiosa, acentuándose seis meses antes del ingreso. La sintomatología observada en ese momento era

compatible con el desarrollo de un trastorno mental grave de tipo psicótico, pendiente de especificación en función de evolución y se optó por iniciar tratamiento farmacológico con risperidona 2mg/día.

La paciente no iba al colegio, en esos momentos por recomendación psicológica, para evitar factores de estrés añadidos, y estaba pendiente de tramitación de cambio de centro y modalidad educativa.

Sin embargo, debido al empeoramiento del cuadro clínico y a pesar de ajustes de risperidona posteriores hasta (0'5-0'5-2ml) con escasa eficacia, precisó derivación para ingreso en la unidad de hospitalización psiquiátrica infanto-juvenil.

En el momento del ingreso, llevaba varias semanas, presentando alucinaciones imperativas de contenido egodistónico, que le indicaban que hiciera daño a su hermana, con importante repercusión emocional, angustia y temor a la pérdida de autocontrol. Describía además pensamientos intrusivos de carácter sexual con incremento de su angustia.

Su madre refería que, a raíz del fallecimiento del tío de la paciente, vivenciado por la misma (hace unos seis meses), la paciente comenzó con alucinaciones visuales, en las que veía a su tío y hablaba con él, pero que cedió con el tratamiento psicofarmacológico (risperidona). También comentó un mayor aislamiento social en los últimos meses, junto con conductas bizarras, soliloquios y risas inmotivadas.

A la exploración psicopatológica al ingreso, la paciente se mostraba orientada y colaboradora, conductualmente adecuada, tranquila y abordable. Tendente al llanto durante la entrevista. No se apreciaron signos de ansiedad. Afectividad inapropiada, alterna, llanto con risas contando sus experiencias. Cierta desinhibición, manteniendo un discurso espontáneo, coherente en el relato de la sintomatología psicótica. Alteraciones de la sensorio-percepción en forma de alucinaciones imperativas egodistónicas de características auto/heteroagresivas e índole sexual, con gran repercusión emocional. Presentaba bloqueos a nivel conductual durante los episodios, rompiendo en llanto cuando retomaba el contacto con la realidad. No presentó ideas de muerte ni ideación autolítica estructurada. No mostraba heteroagresividad. Refería miedo de paso al acto. Ritmos biológicos conservados.

Se ingresó a la paciente, en la planta de pediatría a cargo de psiquiatría, con acompañamiento por parte de la familia de forma continuada. El juicio clínico fue de alteraciones sensorio-perceptivas en contexto de TEA.

Se realizaron pruebas complementarias como analíticas generales, incluyendo serologías, vitaminas, hormonas, así como una nueva resonancia cerebral y un electroencefalograma siendo todos los hallazgos normales, salvo las características neurológicas ya presentes en estudios previos.

Durante el ingreso, se realizó ajuste de tratamiento psicofarmacológico con risperidona solución (2-2-3 ml) y se añadió quetiapina (25-25-50mg). Se optó por combinación de antipsicóticos ante remisión parcial de la sintomatología en monoterapia con risperidona, obteniéndose buenos resultados a nivel de eficacia y tolerancia.

La paciente respondió paulatina y favorablemente, atenuándose la sintomatología psicótica y cediendo la angustia. No desarrolló síntomas extrapiramidales. Se observaron fluctuaciones durante la primera semana del ingreso, estabilizándose más allá de la semana y media, consiguiendo disminuir los síntomas psicóticos, la angustia, la desorganización conductual, con mejora de la resonancia afectiva y la participación en actividades con el resto de compañeros.

Se trabajó también abordaje psicoterapéutico dentro de las limitaciones de base de la paciente, realizando entrevistas clínicas con la paciente y la familia, así como con la paciente la conciencia de enfermedad y la adhesión al tratamiento.

En el momento del alta se encontraba tranquila y adecuada, eufórica, reactiva afectivamente, sonriente. Presentaba limitaciones cognitivas en primer plano, por lo que la exploración psicopatológica se encontraba dificultada. Su discurso era centrado y dirigido, reconociendo la persistencia de las alteraciones sensorio-perceptivas, en la esfera auditiva, de carácter egodistónico, de las que hacía crítica, con menor repercusión a nivel afectivo y conductual. Esta sintomatología reconocía que se incrementaba en situaciones de mayor estrés o demanda emocional. No presentó al alta un sistema delirante estructurado ni otras alteraciones sensorio-perceptivas. A la exploración se ponen de manifiesto dificultades para la elaboración del pensamiento abstracto,

manteniendo de base un pensamiento poco flexible. Dificultad en la pragmática del lenguaje y elementos no verbales de la comunicación. Se objetivan rasgos característicos de su trastorno de base, presentando dificultad para el diálogo con sus iguales, fuera de sus intereses. No presentó ideación ni intencionalidad suicida en el momento del alta. Sueño y apetito conservado. Adecuada cobertura familiar.

Los diagnósticos al alta según CIE-10, fueron:

Eje I: Trastorno Generalizado del Desarrollo (F84.0) y Trastorno psicótico agudo (F23.0)

Eje II: Ausencia de trastornos específicos del desarrollo psicológico,

Eje III: Discapacidad intelectual,

Eje IV: Heterocigosis compuesta genes PASK (STK39),

Eje V: Z63.5 – Ruptura familiar por separación y divorcio.

Eje VI: Problema social moderado.

Según DSM-5:

299.00 (F84.0) – Trastorno del espectro autista, grado 1 “necesita ayuda”, con déficit intelectual acompañante, con deterioro del lenguaje acompañante, asociado a afección genética, sin catatonia.

Según CIE-11:

(6 A02.3)- Trastorno del Espectro del Autismo con Trastorno del Desarrollo Intelectual con alteración funcional del lenguaje.

Se plantea como principal diagnóstico diferencial del caso: “Trastorno del espectro autista con alteraciones sensorio-perceptivas a filiar, de posible origen psicótico o sensibilidad sensorial propia del TEA”. Se tienen en cuenta otros diagnósticos diferenciales, que se descartan por criterios clínicos o pruebas orgánicas, como: patología infecciosa (herpética, sífilis, hepatitis, VIH), enfermedades neurológicas como epilepsia o encefalitis, síndrome de Rett, trastornos de ansiedad.

Aunque el pronóstico es variable, es muy probable que evolucione a la cronicidad con variaciones en la intensidad de la clínica y que precise seguimiento crónico en salud mental.

16 Al verse cumplidos los objetivos de ingreso después de tres semanas de hospitalización y de acuerdo con la familia y la paciente, se procede al alta para seguimiento en CSMIJ con terapia de referencia.

La paciente presenta un seguimiento quincenal con psiquiatría tras el alta. Persiste sintomatología sensorial contenida, más atenuada y sin repercusión conductual ni angustia. Desarrolla episodios que impresionan de catatónicos, la madre refiere que se queda bloqueada, en una posición, sin moverse, con la mirada fija y babeando 20 días después del alta hospitalaria, por lo que se decide cambiar por aripiprazol (10-0-12 mg) con buena tolerancia y evolución clínica en el momento actual. Posteriormente, desarrolla clínica afectiva, tipo episodio depresivo conforme van pasando los meses, por lo que se pauta antidepressivo, fluoxetina solución (1'25ml-0-0).

En cuanto al seguimiento posterior por parte de neuropediatría, consideraron ampliar estudios orgánicos, solicitando ecografía abdominal para descartar la posible existencia de un teratoma ovárico, que en ocasiones puede asociarse a una encefalitis límbica autoinmune anti-NMDA (4), descartándose finalmente. Refieren además que la alteración genética que portan ambas hermanas se asociada a síndromes esquizofreniformes.

En cuanto a las clases, hasta pasado un mes desde el alta hospitalaria, no se incorpora al centro. A día de hoy muy adaptada y contenta en el colegio.

Actualmente mantiene un seguimiento más distanciado en consultas con psiquiatría y psicología infanto-juvenil, presentando una estabilidad del cuadro. Presenta alguna alteración sensorial pero aislada, sin repercusión emocional, con una tendencia a la estabilidad psicopatológica. Se observa una mayor resonancia emocional y mejoría notable del ánimo. Después de doce meses de seguimiento con tratamiento con aripiprazol solución (12-12-0 mg), quetiapina 50 mg (1-1'5-1) y fluoxetina solución (2'5ml-0-0), mantiene una estabilidad psicopatológica hasta el momento actual.

## DISCUSIÓN

Según la definición de la CIE-10, los trastornos generalizados del desarrollo (F84, CIE-10) (actual

clasificación según la CIE-11 se incluyen en el grupo 6 A00) son un grupo de trastornos caracterizados por alteraciones cualitativas características de la interacción social, de las formas de comunicación y por un repertorio repetitivo, estereotipado y restrictivo de intereses y actividades. Estas anomalías cualitativas son una característica generalizada del comportamiento del individuo en todas las situaciones, aunque su grado puede variar (5).

En la mayoría de los casos el desarrollo es anormal desde la primera infancia y sólo en contadas ocasiones, las anomalías se manifiestan por primera vez a partir de los cinco años de edad (5). El diagnóstico se puede realizar desde los dieciocho meses de edad.

El autismo infantil es un trastorno del neurodesarrollo que se manifiesta antes de los tres años y se caracteriza por un tipo característico de comportamiento anormal, con actividades repetitivas y restrictivas que afecta a la interacción social y a la comunicación. En cuanto a la prevalencia en el sexo, el trastorno predomina en los chicos con una frecuencia tres a cuatro veces superior a la que se presenta en las chicas (5,6,7).

Según datos de la literatura, el trastorno del espectro autista (TEA) ocurre entre el 1% y el 2% de la población mundial y afecta a 3 hombres por 1 mujer. Existe un sesgo en la proporción de sexos en los hombres que es más pronunciado en personas sin discapacidad intelectual (8). Las observaciones clínicas sugieren un patrón poco claro de tipificación de género. El sesgo masculino puede deberse, en parte, al conocimiento excesivo de las mujeres (especialmente las mujeres con mayor rendimiento, que están subrepresentadas en la investigación y la práctica clínica), al sesgo de verificación y a problemas con las herramientas de diagnóstico basadas en modelos masculinos (9,10). Sin embargo, incluso los estudios que explican mejor estos problemas muestran un predominio masculino de 2 a 5:1, lo que tiene importantes implicaciones etiológicas y de desarrollo (11).

La etiopatogenia es multifactorial. Entre los factores de riesgo, se encuentran las influencias genéticas (más de cien genes) y ambientales que actúan en el período prenatal, perinatal y neonatal (12,13,14).

Los mecanismos de asociación entre los factores ambientales y el TEA son objeto de debate. En comparación con los estudios genéticos de los TEA, los estudios de los factores de riesgo ambientales son escasos y tienen importantes limitaciones metodológicas.

La evidencia actual sugiere que algunos factores ambientales, la edad avanzada de los padres y las complicaciones del parto están asociados con un mayor riesgo de trastorno del espectro autista. Otros factores relacionados con el embarazo, como la obesidad materna, la diabetes materna y la cesárea, se asociaron menos fuertemente con el riesgo de trastorno del espectro autista (aunque fueron significativos) (15).

En las revisiones de PubMed se está identificando un número cada vez mayor de causas genéticas del TEA (más de 1500 genes), lo que proporciona información sobre la biología subyacente de estos trastornos. Actualmente se están estudiando las funciones de estos genes para descubrir los mecanismos biológicos que influyen en los resultados clínicos en los portadores de mutaciones. Muchas variantes diferentes convergen en vías biológicas comunes. Estos hallazgos sugieren que la heterogeneidad etiológica, la penetrancia variable y la pleiotropía genética son características comunes de la genética del autismo (12).

No hay una causa genética en particular, a diferencia del síndrome de Rett, donde la mayoría de los individuos presentan mutaciones del gen de la proteína 2 de la unión metil-CpG (MeCP2) (13,14).

El gen STK39, no se encuentra entre los descritos con más prevalencia asociados al autismo. Si bien, es cierto que hay clarividencia sobre ciertos genes asociados al autismo como son: X frágil, SHANK3 y CASPR2, FOXP2, RAY1/ST7, IMMP2L y RELN en 7q22-q33 y la subunidad del receptor GABA(A) y los genes UBE3A en el cromosoma 15q11-q13 (10,11). Aun así, no explican la mayoría de los casos de autismo o TEA, y quedan muchos factores genéticos desconocidos por descubrir (10,11).

Genéticamente, la tasa de recurrencia en hermanos de niños afectados es de alrededor del 2% al 8%, que es mucho más alta que la prevalencia en la población general pero mucho más baja que la prevalencia de una sola enfermedad. Los estudios

de gemelos informan que la concordancia para el autismo clásico en gemelos monocigóticos (MZ) es del 60% en comparación con 0 en gemelos dicigóticos (DZ). La concordancia más alta prueba que la genética es el principal factor causal (14).

La amplia variabilidad fenotípica de los TEA, no sólo se debe a interacción de múltiples genes. La presentación y evolución de los TEA tiene mucho que ver con los apoyos e intervención recibidas a lo largo de la vida.

En el estudio revisado de PubMed sobre STK39 y autismo, se identificó un locus de susceptibilidad para el autismo en la región del cromosoma 2q24-q33 en cohortes independientes de familias, especialmente en subgrupos clínicamente definidos con retraso del habla de frase (14).

Actualmente, el TEA es un trastorno del neurodesarrollo, diferenciado del diagnóstico de Esquizofrenia.

Eugen Bleuler, psiquiatra suizo, empleó el término autismo, en 1919 para describir un alejamiento de la realidad con un predominio patológico de la vida interior. El término autismo fue incluido dentro de la demencia precoz, el término original para la esquizofrenia. En la primera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (American Psychiatric Association 1952), el autismo se clasificó como una expresión de la esquizofrenia infantil. No fue hasta la tercera edición en 1980, donde el autismo se describió como un trastorno independiente (16).

Algunas diferencias diagnósticas a destacar entre el autismo y la esquizofrenia son, que en el autismo las creencias se basan en un razonamiento lógico que es fácil de seguir, mientras que en la esquizofrenia los delirios no siguen el razonamiento lógico. En cuanto a la paranoia, en el autismo se debe a una confusión en la comprensión de las sutilezas de la interacción social, las intenciones y las reglas sociales, y no a una estrategia de defensa como en la esquizofrenia. Diferenciar una voz interior como aspecto natural del pensamiento y la resolución de problemas (propias del TEA) y las alucinaciones auditivas de la esquizofrenia. Por otro lado, la sensibilidad sensorial asociada al autismo puede interpretarse erróneamente como alucinaciones. Otro tema diferencial es el lenguaje, el autismo se asocia con problemas con los aspectos

18

pragmáticos y semánticos del lenguaje, así como la tipicidad de realizar interpretaciones literales (16).

Algunas de las características de la esquizofrenia son fundamentales para el diagnóstico diferencial, como un inicio más tardío y un período de deterioro progresivo antes de que surjan síntomas psicóticos positivos (16).

Hay casos descritos de personas autistas que desarrollan signos inequívocos de esquizofrenia. Sería necesario investigar, sobre los tratamientos más efectivos para una persona autista que desarrolla esquizofrenia en términos de medicación, terapia psicológica y apoyo y pautas de mejores prácticas (16).

Según la literatura, es posible, que, anteriormente, muchos pacientes hayan recibido un diagnóstico de esquizofrenia atípica o indiferenciada en lugar de autismo.

Históricamente hubo mucha confusión en este campo. Bajo un controvertido debate entre las teorías psicodinámicas, conductistas y biológicas transcurrieron casi cuatro décadas, hasta que el autismo fue incorporado a los manuales diagnósticos (DSM-III- 1980).

Las primeras descripciones corresponden a las publicaciones de Leo Kanner (1943) y Hans Asperger (1944) (17).

Quizás la primera referencia conocida corresponde a Johannes Mathesius (1504-1565) que narró la historia de un niño de 12 años gravemente autista. Sin embargo, tuvo mayor divulgación y polémica el caso del niño salvaje, Víctor de Aveyron, estudiado por el Dr. Jean Itard y llevado a las pantallas de cine "*L'enfant sauvage*", 1970. Fue estudiado por la psicóloga Uta Frith (2003) quien ofreció una versión diferente a la convencional. Cuando Víctor fue hallado en estado salvaje en unos bosques franceses, no hablaba, no pedía nada, no establecía contacto con las personas y parecía carente de cualquier forma de sociabilidad. Su edad se estimaba entorno a los 12 años. Causó un debate a finales del siglo XVIII entre dos polos, ¿era Víctor, privado del contacto social, algo como una bestia salvaje desprovista de cualquier sentido moral?; o por el contrario, ¿sería el buen salvaje rousseauiano, no contaminado por la sociedad, del cual emergerían las virtudes humanas en su estado más puro? Algunos médicos desde la perspectiva más pragmática, pensaron que Víctor padecía una deficiencia severa desde el nacimiento, *imbecilidad*

*constitucional*, motivo por el que sus padres lo habrían abandonado. Pero esta explicación, era escasamente atractiva para los intelectuales de la época (17).

En ese momento, la escritora Harlan Lane (1976) expuso por primera vez en su libro "El niño salvaje de Aveyron", la posibilidad de que Víctor fuera autista, aunque acabó rechazando esta opción. Sin embargo, Uta Fritz se preguntaba más tarde, en su libro "¿Descartan estas observaciones el diagnóstico de autismo?" Desde la perspectiva actual se contempla el autismo, dentro de un espectro dimensional con alteración de las capacidades sociales y comunicativas, a pesar de que ello no implica una ausencia absoluta de tales facultades (17).

Más adelante, llega Leo Kanner. Nació en un pueblo de Austria, actualmente perteneciente a Ucrania. Trabajó en el primer servicio de psiquiatría infantil en el mundo, el Hospital John Hopkins de Baltimore, Estado Unidos. En 1943 aparece el artículo fundacional del autismo actual: "*Autistic disturbances of affective contact*". La incorporación del término autismo al significado actual se debe a dicho autor. Su primer libro sobre la materia, "*Child Psychiatry*" publicado en 1935 (17).

Kanner planteó como criterios que definían el autismo precoz los siguientes síntomas principales: aislamiento profundo para el contacto con las personas, un deseo obsesivo de preservar la identidad, una relación intensa con los objetos, conservación de una fisonomía inteligente y pensativa y una alteración en la comunicación verbal manifestada por un mutismo o por un tipo de lenguaje desprovisto de intención comunicativa. Resaltaba como característica nuclear la obsesión por mantener una identidad expresada por el deseo de vivir en un mundo estático, donde no son aceptados los cambios (17).

Mientras Kanner progresaba en sus estudios, se extendía por América y por Europa el conocimiento del trastorno y surgieron interpretaciones contradictorias y discordantes. Se propagó el punto de vista de que el autismo dependía de determinantes emocionales ligados al vínculo materno. No tenía sentido, por tanto, preocuparse por la genética, el metabolismo o el funcionamiento del sistema nervioso (17).

Durante los años 1950 y 1960, los términos esquizofrenia y autismo se utilizaban a menudo como sinónimos en la infancia. Bleuler consideraba

que el autismo era uno de los cuatro síntomas centrales de la esquizofrenia, que implicaba un alejamiento de la realidad externa. Para Kanner el cuadro clínico del autismo, para él, era tan específico que se podía diferenciar, no solo de la esquizofrenia, sino de cualquier otro trastorno. Dejó claro, que la esquizofrenia infantil, en sus tiempos, era todavía una entidad especulativa, basada en gran parte en sugerencias derivadas del relato de familiares de pacientes esquizofrénicos adultos (17).

La aportación de Kanner fue intuir que el autismo es un trastorno del neurodesarrollo, que partía de un problema que denominaba: “*componentes constitucionales de la respuesta emocional*” (17).

Más adelante, y sin saber sobre Kanner, aparece Hans Asperger, pediatra vienés, que trabajó en el Hospital infantil de la universidad de Viena. Asperger publicó descripciones muy similares a las de Kanner. Los pacientes identificados por Asperger mostraban un patrón de conducta caracterizado por: falta de empatía, ingenuidad, poca habilidad para hacer amigos, lenguaje pedante o repetitivo, pobre comunicación no verbal, interés desmesurado por ciertos temas, torpeza motora y mala coordinación. Asperger, utilizaba el término “*pequeños profesores*” para referirse a ellos, destacando su capacidad para hablar sobre sus temas favoritos con mucho detalle (17).

Los trabajos de Asperger habían sido ignorados por la psiquiatría y neurología de la mayoría de los países, por el hecho de ser publicados en alemán. Recordamos el contexto histórico de ese momento, la situación de Viena, durante la II Guerra Mundial (17).

Fue Lorna Wing, 1981, quien tradujo sus trabajos al inglés y dio un giro a esa ignorancia, atribuyéndose el término de Asperger. Sin embargo, otros autores ya habían previamente utilizado dicho término, incluyéndolo dentro del autismo (Gerhard Bosch) (17).

Otro personaje relevante en la historia del autismo, fue Bruno Bettelheim, también nacido en Austria. Doctorado en filosofía e historia del Arte, tuvo a su cargo a Patsy, un niño americano que el mismo describió como autista. Cuando Austria fue englobada con Alemania en 1938, estuvo recluido en varios campos de concentración, recuperando posteriormente la libertad. Su experiencia traumática en estos campos, fue el desencadenante para elaborar su teoría basada en la repercusión en las primeras

edades, de lo que se denominó “*madre nevera*”. Bettelheim estableció un paralelismo entre los síntomas del autismo y la vivencia en los campos de concentración, un aislamiento y negación del mundo exterior. Sostenía que los primeros días de la vida del bebé son críticos para el desarrollo. Las interpretaciones radicales referían que la madre rechazaba la existencia de su hijo. Otros autores como Erikson, atribuían los orígenes del autismo a la relación madre/hijo. Bettelheim fue más allá del psicoanálisis en la comprensión del autismo incorporando otras teorías como epistemología genética, desarrollada posteriormente por Jean Piaget (17).

En la etiología del autismo, hoy en día, aunque en parte es desconocida, se sabe que existe una importante influencia genética, de gran diversidad. Existiendo además un gran desconocimiento sobre los factores no genéticos implicados. Por ejemplo, una edad paterna y materna más elevada, fármacos, factores hormonales, inmunológicos...se han relacionado con cambios epigenéticos que podrían afectar a la expresión genética (18).

A día de hoy sabemos, que el autismo es altamente heterogéneo y se relaciona fenotípicamente, en parte, con una gran heterogeneidad etiológica que comienza a descifrarse, pero permanece en gran parte desconocida (18).

A parte de la multitud de genes, destacamos con este caso clínico la importancia de realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre el autismo y la psicosis en la infancia-adolescencia. El autismo se conceptualizó originalmente como una expresión de la esquizofrenia y posteriormente se reconoció como una condición distinta y separada. Sin embargo, hay aspectos del autismo que podrían confundirse con la esquizofrenia. Por eso, es importante una formación adecuada y experiencia en el diagnóstico diferencial.

## CONCLUSIONES

En la etiología del autismo, se sabe que existe una importante influencia genética de gran diversidad, existiendo además un gran desconocimiento sobre los factores no genéticos implicados. A pesar de que el gen STK39 no está descrito como uno de los genes más frecuentemente responsable de la expresión de

20

TEA, un estudio en la literatura apoya que el STK39 sería un nuevo gen candidato para el TEA.

El TEA es un trastorno del neurodesarrollo, diferenciado del diagnóstico de Esquizofrenia. Destacamos con este caso clínico la importancia de realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre el autismo y la psicosis en la infancia-adolescencia. Hay aspectos del autismo que podrían confundirse con la esquizofrenia. Por eso, es importante una formación adecuada y experiencia en el diagnóstico diferencial.

## AGRADECIMIENTOS

Esta investigación recibió el apoyo de la AEPNYA.

## CONFLICTOS DE INTERÉS Y CUMPLIMIENTOS ÉTICOS

### Conflictos de interés

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

### Cumplimientos éticos

Se ha contado con el consentimiento verbal y escrito de la madre de la paciente.

## FINANCIACIÓN

Este estudio no ha tenido fuente de financiación.

## NOTA

Este trabajo ha sido previamente publicado en el 66º congreso de Aepnya en Valencia, del 1 al 3 de Junio de 2023. Fue enviado como resumen-póster con el siguiente título: "Autismo y STK39". El artículo original contiene datos diferentes o resultados ampliados de los de la comunicación

## REFERENCIAS

- Zhang C, Wang X, Fang D, Xu P, Mo X, Hu C, Abdelatty A, Wang M, Xu H, Sun Q, Zhou G, She J, Xia J, Hui KM, Xia H. STK39 es una nueva quinasa que contribuye a la progresión del carcinoma hepatocelular por la vía de señalización PLK1/ERK. *Teranósticos*. 2021 Jan;11(5): 2108-22. <https://doi.org/10.7150/thno.48112>.
- Wang J, Fan Z, Li J, Yang J, Liu X, Cheng J. Transcription factor specificity protein 1-mediated Serine/threonine kinase 39 upregulation promotes the proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by activating the transforming growth factor- $\beta$ 1 /Smad2/3 pathway. *Bioengineered*. 2021 Dec;12(1): 3566-77. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1947939>
- Zhao Q, Zhu Y, Liu L, Wang H, Jiang S, Hu X, Guo J. El bloqueo de STK39 por interferencia de ARN inhibe la proliferación e induce la apoptosis del carcinoma de células renales. *Onco apunta a Ther*. 16 de marzo de 2018;11:1511-1519. doi: 10.2147/OTT.S153806. PMID: 29588603; PMCID: PMC5860137.
- Wu C-Y, Wu J-D, Chen C-C. The Association of Ovarian Teratoma and Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: An Updated Integrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(20): 10911. <https://doi.org/10.3390/ijms222010911>
- OMS. CIE-10 Trastornos mentales y del comportamiento. *Meditor*. J.J.Lopez Ibor. 1992. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Trastorno del espectro autista. *Lancet*. 2018;392(10146): 508-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
- Vorstman JAS, Parr JR, Moreno-De-Luca D, Anney RJL, Nurnberger JI Jr, Hallmayer JF. Genética del autismo: oportunidades y retos para la traslación clínica. *Nat Rev Genet*. junio de 2017; 18(6):362-376. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.4>
- Galbe Sánchez-Ventura J, Pallás Alonso CR, Rando Diego Á, Sánchez Ruiz-Cabello FJ, Colomer Revuelta J, Cortés Rico O, et al. Detección precoz de los trastornos del desarrollo (parte 2): trastornos del espectro autista. *Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2018 [citado el 3 de diciembre de 2023]; 20(79): 277-85. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322018000300016](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322018000300016)

8. Leblond CS, Le TL, Malesys S, Cliquet F, Tabet AC, Delorme R, Rolland T, Bourgeron T. Lista operativa de genes asociados con el autismo y los trastornos del neurodesarrollo basada en la revisión de la base de datos. *Neurosci de células molares*. Junio de 2021;113:103623. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2021.103623>.
9. Bejerot S, Eriksson JM. Sexualidad y rol de género en el trastorno del espectro autista: un estudio de casos y controles. *PLoS Uno*. 31 de enero de 2014; 9(1):e87961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087961>
10. Braden BB, Pagni BA, Monahan L, Walsh MJM, Dixon MV, Delaney S, Ballard L, Ware JE Jr. Calidad de vida en adultos con trastorno del espectro autista: influencia de la edad, el sexo y una intervención piloto controlada, aleatorizada y basada en la atención plena para la reducción del estrés. *Res. de Vida Cualificada* 2022 Mayo; 31(5):1427-1440. <https://doi.org/10.1007/S11136-021-03013-X>
11. Lai MC, Lombardo MV, Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Diferencias de sexo/género y autismo: preparando el escenario para futuras investigaciones. *J Am Acad Psiquiatría Infanto-Juvenil*. Enero de 2015; 54(1):11-24. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.10.003>
12. Wayne MMY, Cheng HY. Genética y epigenética del autismo: una revisión. *Psiquiatría Clin Neurosci*. Abril de 2018; 72(4):228-244. <https://doi.org/10.1111/pcn.12606>.
13. Mühle R, Trentacoste SV, Rapin I. La genética del autismo. *Pediatría*. mayo de 2004; 113(5):E472-86. <https://doi.org/10.1542/peds.113.5.e472>. PMID: 15121991.
14. Ramoz N, Cai G, Reichert JG, Silverman JM, Buxbaum JD. Un análisis de loci candidatos a autismo en el cromosoma 2q24-q33: evidencia de asociación con el gen STK39. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5 de octubre de 2008; 147B(7):1152-8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30739>. PMID: 18348195.
15. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Factores de riesgo ambientales para el autismo: una revisión basada en la evidencia de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Mol Autismo*. 17 de marzo de 2017;8:13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>. PMID: 28331572; PMCID: PMC5356236.
16. ¿Se puede confundir el autismo con la esquizofrenia? Tony Attwood y la Dra. Michelle Garnett [sitio web]. Disponible en: <https://attwoodandgarnettevents.com/can-autism-be-confused-with-schizophrenia/>
17. Artigas-Pallarès J, Paula I. El autismo 70 años después de Leo Kanner y Hans Asperger. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*, 2012; 32 (115), 567-587. <https://doi.org/10.4321/S0211-57352012000300008>.
18. Hervás A. Un autismo, varios autismos. Variabilidad fenotípica en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol*. 2016;62 (supl 1): S9-S14.